

---

<b>1</b>	<b>Erythrozytenkonzentrate .....</b>	<b>13</b>
1.1	Herstellung	13
1.1.1	Präparate	13
1.1.1.1	Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung	13
1.1.1.2	Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat	13
1.1.1.3	Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat	13
1.1.1.4	Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat	13
1.1.2	Qualitätskriterien	13
1.2	Wirksame Bestandteile	13
1.3	Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen	14
1.4	Lagerung, Verwendbarkeit	14
1.5	Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung	15
1.5.1	Indikationen	15
1.5.1.1	Allgemeine Grundsätze	15
1.5.1.2	Akute Anämie	17
1.5.1.3	Chronische Anämien	22
1.5.1.4	Besonderheiten der Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter	25
1.5.1.5	Besonderheiten der Dosierung von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter	27
1.5.2	Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate	27
1.5.2.1	Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat	27
1.5.2.2	Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat	27
1.5.2.3	Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat	27
1.5.3	Auswahl von Erythrozytenkonzentraten	27
1.5.4	Art der Anwendung	29
1.5.5	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	29
1.6	Unerwünschte Wirkungen	29
1.7	Dokumentation	30
1.8	Literatur	30

## **1 Erythrozytenkonzentrate**

### **1.1 Herstellung**

Erythrozytenkonzentrate (EK) werden aus frisch abgenommenem Vollblut oder maschinell mittels Zellseparatoren gewonnen.

#### **1.1.1 Präparate**

Zugelassene EK unterscheiden sich geringfügig im Gehalt an noch verbliebenen Thrombozyten, Leukozyten, Plasma und additiver Lösung.

##### **1.1.1.1 Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung**

In Deutschland sind allogene EK nur leukozytendepletiert zugelassen. Durch die Leukozytendepletion werden die Qualität des Präparates verbessert, das Risiko einer Immunisierung gegen Leukozytenantigene (HLA-Antigene) stark reduziert und die Übertragung zellständiger Viren (z. B. CMV) weitgehend verhindert [1]. Durch Substitution mit einer Additivlösung wird der Plasmagehalt stark reduziert.

##### **1.1.1.2 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat**

Vor Anwendung werden kryokonservierte EK (Lagerung unter  $-80\text{ °C}$ ) aufgetaut, in einem funktionell geschlossenen System mit einer geeigneten Lösung gewaschen und resuspendiert. Die Haltbarkeit entspricht den Angaben des Herstellers, in der Regel 12 h bis 24 h [2]. Wegen des hohen Aufwandes werden nur kryokonservierte EK seltener Blutgruppen in wenigen nationalen und internationalen Blutbanken in begrenzter Menge vorrätig gehalten.

##### **1.1.1.3 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat**

Zur Entfernung vor allem der restlichen Plasmaproteine und Thrombozyten aus dem leukozytendepletierten EK in additiver Lösung werden die Erythrozyten mit isotonischer Lösung im funktionell geschlossenen System mehrmals gewaschen und anschließend in isotonischer Kochsalzlösung oder Additivlösung resuspendiert. Gewaschene EK sind sehr selten indiziert. Die Haltbarkeit entspricht den Angaben des Herstellers [1, 2].

##### **1.1.1.4 Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat**

Die Bestrahlung erfolgt mit einer mittleren Dosis von 30 Gy und darf an keiner Stelle des Präparats die Dosis von 25 Gy unterschreiten [2].

### **1.1.2 Qualitätskriterien**

Jedes Erythrozytenkonzentrat muss unmittelbar vor der Transfusion vom transfundierenden Arzt einer optischen Qualitätsprüfung unterzogen werden. Hierbei ist vor allem auf die Unversehrtheit des Blutbeutels, Koagelbildung, Verfärbungen als möglicher Ausdruck einer Verkeimung und auf Hämolyse zu achten. Außerdem sind die einwandfreie Beschriftung, die korrekte Zuordnung zum Patienten, die Gültigkeit der Verträglichkeitsprobe und das Verfallsdatum des Präparats zu kontrollieren. Auffällige EK dürfen nicht verwendet werden [2].

Die Lagerungs- und Verwendungsvorschriften müssen strikt eingehalten werden.

## **1.2 Wirksame Bestandteile**

Die wirksamen Bestandteile von EK sind morphologisch und funktionell intakte Erythrozyten. Der je nach Herstellungsverfahren unterschiedliche Gehalt an Plasma, Leukozyten, Thrombozyten, Antikoagulanzen und additiver Lösung hat selbst keinen therapeutischen Effekt und ist für die klinische Wirksamkeit der EK ohne Bedeutung.

### 1.3 Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen

Erythrozyten als hochspezialisierte kern- und mitochondrienlose Zellen mit eingeschränktem Stoffwechsel sind die Träger des Hämoglobins, das für Austausch und Transport der Atemgase in Lunge, Blut und Gewebe verantwortlich ist. Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz und ohne aktive Blutung ist unmittelbar nach Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates mit einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration um circa 1,0 g/dl (0,62 mmol/l) bzw. des Hämatokrit (Hk) um circa 3 bis 4 % zu rechnen [3]. Die Überlebenszeit von Erythrozyten im Blut beträgt 110 bis 120 Tage, sodass die Eliminationsrate unter 1 % pro Tag liegt. Da EK Erythrozyten aller Altersstufen enthalten, liegt die mittlere Überlebenszeit der Erythrozyten von transfundierten, kompatiblen, frischen EK bei circa 58 Tagen. Rechnerisch muss ein gesunder Erwachsener ca. 12 ml Erythrozyten pro Tag produzieren, um die Hb-Konzentration konstant bei 10 g/dl (6,2 mmol/l) zu halten. Beim kompletten Ausfall der Erythrozytenproduktion, z. B. bei aplastischer Anämie, wird ca. 1 EK (200 bis 250 ml) pro Woche benötigt, um eine konstante Hb-Konzentration bei 10 g/dl (6,2 mmol/l) zu gewährleisten. Der Erythrozytenverbrauch ist bei vermehrtem Abbau, insbesondere bei fieberhaften Erkrankungen, beim Vorliegen von Autoimmunantikörpern und bei Splenomegalie gesteigert.

Während der Lagerung von Erythrozyten außerhalb des Organismus kommt es zu komplexen Veränderungen. Zu diesen Veränderungen gehören unter anderem ein morphologischer Formwandel, z. B. Auftreten von Kugelzellen und Stechapfelformen, funktionelle Beeinträchtigungen, z. B. Abnahme des 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)-Gehalts mit Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve, Verlust der Verformbarkeit der Erythrozyten, Zunahme der Laktatkonzentration, Freisetzung von Inhaltsstoffen, z. B. Kalium, Laktatdehydrogenase sowie Hämoglobin und Abnahme des S-Nitrosohämoglobins der Erythrozyten [4–7]. Die lagerungsbedingten Veränderungen der Erythrozyten sind zum Teil in vivo innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Transfusion reversibel [7]. Die 2,3-DPG-Depletion ist hinsichtlich der O<sub>2</sub>-Abgabe gelagerter Erythrozyten und der Gewebeoxygenierung wahrscheinlich von geringer Bedeutung [8].

### 1.4 Lagerung, Verwendbarkeit\*

EK müssen bei +4 ± 2 °C in speziell geeigneten Kühlschränken oder -räumen mit fortlaufender Temperaturregistrierung gelagert werden. Die Temperatur muss auch während des Transports zwischen +2 °C und +10 °C liegen (Kühlkette!) [2, 8]. Innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung können EK bei sofortiger Anwendung auch bei Raumtemperatur transportiert werden.

Bezüglich der Verwendbarkeitsdauer sind die Angaben des Herstellers auf den Etiketten der Präparate zu beachten.

Mehrere prospektiv randomisierte Studien zeigten übereinstimmend keine Auswirkung der Lagerungsdauer auf die Letalität oder unerwünschte Ereignisse und andere sekundäre Endpunkte [9–17]. In diesen Studien waren verschiedene Patientengruppen eingeschlossen worden (Intensivpatienten, kardiochirurgische Patienten, hämato-onkologische Patienten, Neugeborene, Kinder, Jugendliche). Der Effekt der Lagerungsdauer auf die verschiedenen Endpunkte, u. a. Letalität und Organdysfunktionen, wurde überwiegend bei erwachsenen Patienten untersucht. Das Evidenzlevel für Kinder ist geringer.

---

\* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Innerhalb der zugelassenen Grenzen soll die Lagerungsdauer nicht als Auswahlkriterien für Erythrozytenkonzentrate herangezogen werden.	<b>1 A</b>
Bei Früh- und Neugeborenen sollten unter bestimmten Bedingungen, z. B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung, kurz gelagerte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden.	<b>1 C</b>

## 1.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung\*

### 1.5.1 Indikationen

#### 1.5.1.1 Allgemeine Grundsätze

Das therapeutische Ziel der Transfusion von Erythrozyten ist die Vermeidung bzw. Therapie einer manifesten anämischen Hypoxie. Da die klinischen Symptome einer Anämie nicht spezifisch sind, müssen bei einer rationalen Indikationsstellung zur Transfusion neben der gemessenen Hb-Konzentration, und/oder des Hk, zusätzliche Kriterien herangezogen werden. Dies erfordert ggf. die (Re-)Evaluierung der Anamnese, immer die Re-Evaluierung des aktuellen klinischen Zustandes des Patienten einschließlich der körperlichen Untersuchung und die Aktualisierung diagnostischer Befunde. Zu beachtende Kriterien sind vor allem:

- ◆ Ursache, Dauer und Schweregrad der Anämie,
- ◆ Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutverlusts,
- ◆ die Einschätzung der individuellen physiologischen Fähigkeit, den verminderten O<sub>2</sub>-Gehalt des arteriellen Blutes zu kompensieren,
- ◆ vorbestehende Erkrankungen des Patienten, welche die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie limitieren, z. B. kardiale, vaskuläre, pulmonale,
- ◆ der aktuelle klinische Zustand des Patienten, z. B. Fieber, akut eingeschränkte Herz- oder Lungenfunktion,
- ◆ Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxie hinweisen können (Physiologische Transfusionstrigger, [siehe Abschnitt 1.5.1.2](#)),
- ◆ der intravasale Volumenstatus, da bei vermindertem Plasmavolumen (Hypovolämie) das Erythrozytendefizit nicht zuverlässig erkennbar ist und hohe Hk-Werte gemessen werden und bei erhöhtem Plasmavolumen (Hypervolämie) das Erythrozytendefizit durch die gemessenen Hk-Werte überschätzt wird (Dilutionsanämie) (siehe akute Anämie).

Bei stabiler Hämodynamik, normalem intravasalen Volumen (Normovolämie) und nicht extrem niedrigen Hb-Werten ist eine niedrige Hb-Konzentration allein kein suffizientes Transfusionskriterium [18]. Zusätzlich müssen physiologische Transfusionstrigger in die Entscheidungsfindung zur Erythrozytentransfusion einbezogen werden. Physiologische Transfusionstrigger sind klinische Symptome, die bei gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können. Klinisch anwendbare physiologische Transfusionstrigger sind in der folgenden Tabelle aufgeführt [7, 19–24].

---

\* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

**Tab. 1.5.1.2.1: Klinische Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (Physiologische Transfusionstrigger).**

<b>Kardio-pulmonale Symptome</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tachykardie</li><li>• Hypotension</li><li>• Dyspnoe</li><li>• Blutdruckabfall unklarer Genese</li></ul>
<b>Ischämietypische EKG-Veränderungen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• neu auftretende ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen</li><li>• neu auftretende Herzrhythmusstörungen</li></ul>
<b>Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm</b>
<b>Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Abfall der gemischtvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung (SvO<sub>2</sub>) &lt; 50% <sup>1</sup></li><li>• Abfall der zentralvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung (ScvO<sub>2</sub>) &lt; 65-70% <sup>1</sup></li><li>• Laktatazidose (Laktat &gt; 2 mmol/l + Azidose)</li></ul>

<sup>1</sup> Eine anämische Hypoxie einzelner Organe oder Gewebe kann auch bei höheren SvO<sub>2</sub>-/ScvO<sub>2</sub>-Werten nicht sicher ausgeschlossen werden, wenn die O<sub>2</sub>-Extraktion aus dem arteriellen Blut gestört ist [21].

Zusätzlich müssen für eine rationale Indikationsstellung die Ergebnisse klinischer Studien über den Zusammenhang zwischen Anämie, Erythrozytentransfusion und klinischem Verlauf der Krankheit einbezogen werden (siehe unten). Präventive Maßnahmen sollen zur Reduzierung vermeidbarer Anämien und Transfusionen grundsätzlich Vorrang erhalten. Die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten soll grundsätzlich streng gestellt werden. Die klinische Re-Evaluation des Patienten ist vor weiteren Erythrozytentransfusionen notwendig.

Bei jedem Patienten mit akuter oder chronischer Anämie muss der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und gegebenenfalls eine kausale Therapie einzuleiten.

Zur Detektion und Behandlung einer präoperativen Anämie wird das multidisziplinäre und patientenindividuelle Therapiekonzept der Patienten-individualisierten Hämotherapie (Patient Blood Management) empfohlen [25–27]. Das Konzept beinhaltet prä-, intra- und postoperativ umzusetzende Komponenten: 1.) die präoperative Diagnose und Behandlung einer Anämie, 2.) die Vermeidung von Blutungen und Verminderung von Blutverlusten sowie die maschinelle Autotransfusion (wenn möglich) und 3.) die Erhöhung und Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz und die strenge, individuelle Indikationsstellung zur Transfusion.

Die Gabe von EK ist angezeigt, wenn Patienten ohne Transfusion durch eine anämische Hypoxie aller Voraussicht nach einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, zumindest gleichwertige Therapie nicht möglich ist. Eine restriktive

Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion vermindert grundsätzlich die Exposition mit Fremdblut sowie die Anzahl der transfundierten Patienten erheblich und geht bei den meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Risiko für Letalität und Komplikationen einher [28, 29].

### 1.5.1.2 Akute Anämie

Unter experimentellen Bedingungen konnte gezeigt werden, dass von jungen Gesunden mit normalen Herz-Kreislauf-Funktionen bei akuter Anämie und unter strikter Aufrechterhaltung der intravasalen Normovolämie die globale O<sub>2</sub>-Versorgung bis zu einer Hb-Konzentration von circa 5 g/dl (3,1 mmol/l; Hk 15 %) durch die physiologischen Kompensationsmechanismen (1. Anstieg des Herzzeitvolumens, 2. Zunahme der O<sub>2</sub>-Extraktion, 3. Redistribution der Durchblutung zugunsten von Herz und ZNS, 4. Homogenisierung der mikrovaskulären Durchblutung) ohne klinische Hinweise auf eine anämische Hypoxie und ohne dauerhaften Schaden kompensiert werden [30–32]. Eine auf einzelne Organsysteme, z. B. Splanchnikusorgane, begrenzte kritische Verminderung der Sauerstoffversorgung ist bei Hb-Konzentrationen < 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) anhand globaler Indices der Sauerstoffversorgung nicht sicher zu erkennen und kann nicht ausgeschlossen werden [33]. Bei Absinken der Hb-Konzentration < 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) können auch bei jungen, gesunden Erwachsenen EKG-Veränderungen auftreten [34], kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen beeinträchtigt sein [35] sowie subjektiv Erschöpfung und Müdigkeit empfunden werden [36]. Diese Veränderungen sind nach Anheben der Hämoglobinkonzentration auf Werte > 7 g/dl (> 4,3 mmol/l) oder bei vorübergehender Atmung von reinem Sauerstoff reversibel [35, 37]. Die Gabe von Sauerstoff wird daher als Sofortmaßnahme bei akuter Anämie empfohlen [37].

Ein Hk von circa 15 % (Hb-Konzentration 5,0 bis 4,5 g/dl [3,1 bis 2,8 mmol/l]) muss aufgrund von klinischen Beobachtungen und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren als kritischer Wert der absoluten Indikation zur Erythrozytentransfusion angenommen werden [32, 38, 39]. Es muss berücksichtigt werden, dass der Hb- bzw. Hk-Wert bei Hypovolämie im Normbereich liegen kann, obwohl das Erythrozytenvolumen vermindert ist und vice versa bei Hypervolämie, z. B. im Rahmen einer Infusionstherapie und bei Schwangeren, der Hb- bzw. Hk-Wert erniedrigt sind (Dilutionsanämie), obwohl das Erythrozytenvolumen nicht vermindert ist. Hb- und Hk-Wert können daher nicht als alleiniger Transfusionstrigger herangezogen werden [40].

Die nachfolgenden Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion für spezifische Patientengruppen beruhen auf Meta-Analysen, in die aktuell bis zu 37 Studien mit mehr als 19.000 Patienten eingeschlossen wurden, und in denen restriktive (i. d. R. Hb-Werte unter 7 bis 8 g/dl, [unter 4,3 bis 5 mmol/l]) mit liberalen Indikationen zur Erythrozytentransfusion (i. d. R. Hb unter 9 bis 10 g/dl [unter 5,6 bis 6,2 mmol/l]) bezüglich Letalität und Komplikationsraten verglichen wurden. Diese Studien und Meta-Analysen haben bis auf wenige Ausnahmen keinen Vorteil einer liberalen Transfusionsindikation ergeben [41]. Dabei ist zu beachten, dass es sich um Interventionsgrenzen handelt und die posttransfusionellen Hb-Werte höher lagen und sich zwischen den Gruppen häufig nur um 1 bis 2 g/dl [0,62 bis 1,2 mmol/l] unterschieden [42].

Zusätzlich wurden aktuelle Leitlinien anderer Fachgesellschaften und die Ergebnisse großer, prospektiver, randomisierter Studien berücksichtigt [18, 26–28, 43, 44].

Aktuelle Meta-Analysen belegen, dass für hospitalisierte Patienten mit normalen Herz-Kreislauf-Funktionen bei restriktiver (Hb < 7 g/dl [< 4,3 mmol/l]) im Vergleich zu liberalerer Transfusionsindikation (Hb < 9 bis 10 g/dl [< 5,6 bis 6,2 mmol/l]) keine Unterschiede bestehen bezüglich der 30-Tage- oder Krankenhaus-Letalität sowie der Inzidenz von



kardialen Komplikationen, Thromboembolien, Schlaganfällen und Infektionen (Pneumonie, Bakteriämie, Wunde) [18, 29].

Für hospitalisierte Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder schwerwiegende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und ohne akute, schwere Blutung soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert unter 7 g/dl (unter 4,3 mmol/l) gestellt werden.	<b>1 A</b>
Bei adäquater Kompensation können individuell niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden.	<b>2 C+</b>

Bei Intensivpatienten ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, die nicht akut bluten, einschließlich derer im septischen Schock, ergaben sich hinsichtlich Komplikationsraten und Letalität keine relevanten Unterschiede zwischen restriktiven Transfusionsindikationen, die Hb-Konzentrationen zwischen 7 und 9 g/dl [zwischen 4,3 bis 5,6 mmol/l] als Zielwerte vorsahen, und liberaleren mit Zielwerten zwischen 10 und 12 g/dl [45–49].

Für schwerkranke Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen und ohne akute, schwere Hämorrhagie, die auf Intensivstationen überwacht und behandelt werden, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von unter 7 g/dl (unter 4,3 mmol/l) gestellt werden. Zielwert ist eine Hb-Konzentration von 7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l).	<b>1 A</b>
--	------------

Eine restriktive Transfusionsindikation (Hb < 8 g/dl [ $< 5$  mmol/l]) oder Symptome einer Anämie) ist bei älteren, kreislaufstabilen Patienten mit hüftnahen Frakturen einer liberalen (Hb < 10 g/dl [ $< 6,2$  mmol/l]) gleichwertig bezüglich Letalität, funktioneller Erholung und postoperativer Morbidität (Thromboembolien, Schlaganfall, Wundinfektionen, respiratorischen Komplikationen, neu aufgetretener akuter Herzinsuffizienz) [50–52]. Möglicherweise kann bei Patienten mit erheblichen kardialen Erkrankungen das Risiko kardialer Komplikationen (Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzstillstand, akutes Herzversagen) durch eine liberale Transfusionsindikation vermindert werden [53, 54]. Eine Meta-Analyse von Studien an Patienten älter als 65 Jahre weist darauf hin, dass auch bei sehr alten Patienten eine liberale Indikation zur Transfusion mit geringerer Letalität einhergeht als eine restriktive [55]. Die aktuelle Datenlage rechtfertigt für ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten sowie für solche mit kardiovaskulären Erkrankungen und stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen eine individualisierte, restriktive (Hb < 8 g/dl [ $< 5$  mmol/l]) oder symptomatische Anämie) Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion anstatt einer generell liberalen (Hb < 10 g/dl [ $< 6,2$  mmol/l]).

Für Patienten mit instabilen Herz-Kreislauf-Funktionen (akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz) ist die aktuelle Datenanlage unzureichend, um klare Empfehlungen auszusprechen [18, 28, 29]. Kleine randomisierte, prospektive Studien und eine Meta-Analyse weisen jedoch darauf hin, dass bei diesen Patienten höhere Hb-Grenzwerte zur Erythrozytentransfusion (Hb > 8 g/dl [ $> 5$  mmol/l]) das Risiko kardialer Komplikationen vermindern könnten [53, 56, 57]. Aufgrund des niedrigen den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenzgrades könnten neue Studien die Empfehlung für Patienten mit kardiovaskulären Risiken verändern.

Für ältere Patienten (> 65 Jahre), die sich unfallchirurgisch-orthopädischen Eingriffen unterziehen, und für Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von unter 8 g/dl (unter 5,0 mmol/l) gestellt werden.

**1 A**

Der Einfluss von Anämie und Erythrozytentransfusionen auf die funktionelle Belastbarkeit, die kognitiven Fähigkeiten die Lebensqualität sowie auf die Langzeitletalität dieser Risikopatienten wurde nur in wenigen Studien zur akuten Anämie systematisch untersucht. In der Gesamtgruppe älterer Patienten mit akuter Anämie ergab sich kein Vorteil für eine liberale Transfusionsindikation. Sehr alte, sehr gebrechliche Patienten könnten hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen Delirs und der 90-Tage-Letalität von einer liberalen Transfusionsindikation profitieren [58–61].

Aktuelle Meta-Analysen [29, 52, 62, 63] und große randomisierte, prospektive Studien [64–67] an Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff, überwiegend unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypass, unterzogen, fanden bezüglich der Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität und der Inzidenz von Komplikationen (schwere Infektionen, Schlaganfälle, akute Myokardinfarkte, Darminfarkte, akutes Nierenversagen, Nachblutungen) keinen Vorteil einer liberalen (Hb < 9 bis 10 g/dl [ $< 5,6$  bis  $6,2$  mmol/l]) im Vergleich zu einer restriktiven (Hb < 7,5 bis 8,0 g/dl [ $< 4,7$  bis  $5$  mmol/l]) Transfusionsindikation. Die Ausweitung der Empfehlung auf alle kardiochirurgischen Patientengruppen ist dadurch limitiert, dass einige Studien nur elektive Patienten mit stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen untersuchten und kreislaufinstabile, akut blutende sowie Notfallpatienten ausschlossen [62, 68]. Die bisher größte Studie an herzchirurgischen Patienten schloss allerdings nur Patienten mit moderatem bis hohem Risiko ein und fand keinen Vorteil einer liberalen (Hb < 9 g/dl [ $< 5,6$  mmol/l]) intraoperativ und während Intensivtherapie; Hb < 8,5 g/dl [ $< 5,3$  mmol/l]) auf Normalstation) gegenüber einer restriktiven Transfusionsindikation (Hb < 7,5 g/dl [ $< 4,7$  mmol/l]) während der gesamten Behandlung) [66, 67].

Für herzchirurgische Patienten, die nicht akut bluten, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von unter 7,5 g/dl (unter 4,7 mmol/l) gestellt werden.

**1 A**

Zwei große, randomisierte, prospektive Studien [69, 70] und Meta-Analysen [71, 72] zeigen, dass bei erwachsenen Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion (Hb < 7 bis 8 g/dl [ $< 4,3$  bis  $5$  mmol/l]) im Vergleich zu einer liberalen (Hb < 9 bis 10 g/dl [ $< 5,6$  bis  $6,2$  mmol/l]) nicht nachteilig ist. In einer Metaanalyse ergab sich eine verminderte 30-Tage-Letalität und niedrigere Re-Blutungsrate bei restriktiver Transfusionsindikation, ohne dass Unterschiede bei ischämischen und anderen Komplikationen bestanden. Die Ergebnisse rechtfertigen die Implementierung restriktiver Transfusionsindikationen für Erwachsene mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung. Mögliche Ausnahmen sind Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und Patienten im hämorrhagischen Schock, die von höheren Hb-Grenzwerten profitieren könnten.



Für Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung, die nicht im hämorrhagischen Schock sind, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert unter 7 g/dl (unter 4,3 mmol/l), bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken bei einem Hb-Wert unter 8 g/dl (unter 5,0 mmol/l) gestellt werden.

**1 B**

Aufgrund der gegenwärtig unzureichenden Datenlage können keine klaren Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion gegeben werden für Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall, nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und nach Schädel-Hirn-Trauma [28, 73].

Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion nach ischämischem Schlaganfall liegen keine adäquaten Studien vor, sodass keine Empfehlungen gegeben werden können. Es ist aber festzuhalten, dass eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion (Hb-Grenzwert <7 bis 8 g/dl [ $< 4,3$  bis 5 mmol/l]) das Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in keiner der untersuchten Patientengruppen im Vergleich zu liberaleren Indikationsstellungen (Hb < 9 bis 10 g/dl [ $< 5,6$  bis 6,2 mmol/l]) erhöhte [18, 50–52, 62, 64–66].

Nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist eine Anämie (Hb < 10 g/dl [ $< 6,2$  mmol/l]) mit schlechter neurologischer Prognose und erhöhter Letalität assoziiert [73]. Eindeutige Hb-Grenzwerte, bei denen die Erythrozytentransfusion die Prognose verbessern würde, können aufgrund des aktuellen Wissensstands aber nicht angegeben werden [74]. Angesichts der unklaren Datenlage und aufgrund theoretischer Überlegungen zur zerebralen O<sub>2</sub>-Versorgung könnten jedoch in kritischen Phasen, z. B. zerebralem Vasospasmus, höhere Hb-Grenzwerte (Hb > 8 g/dl [ $> 5$  mmol/l]) indiziert sein [73].

Zur Indikation von Erythrozytentransfusionen bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und deren Einfluss auf die neurologische Prognose der Patienten liegen zahlreiche retrospektive [75] und wenige, qualitativ unzureichende prospektive Studien vor [76, 77]. Aufgrund des retrospektiven Charakters und der damit einhergehenden Störanfälligkeit der meisten Studien sowie der hohen Heterogenität der Ergebnisse lassen sich gegenwärtig keine klaren Empfehlungen formulieren.

**Tab. 1.5.1.2.2 Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie unter Berücksichtigung der aktuellen Hämoglobinkonzentration (Hb), der physiologischen Fähigkeit, den verminderten O<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes zu kompensieren (Kompensationsfähigkeit), des Vorhandenseins kardiovaskulärer Risikofaktoren, welche die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie einschränken (z. B. koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung, Herzinsuffizienz), und klinischer Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger)**

Die Empfehlungen gelten für normovolämische Patienten mit akuter Anämie in stationärer Behandlung. Bei der Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion sollen außer der Hb-Konzentration individuell die Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten sowie klinische Symptome einer anämischen Hypoxie berücksichtigt werden:			
Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung
< 7 g/dl ( < 4,3 mmol/l)	-	ja*	<b>1 A</b>
≥ 7 und < 8 g/dl (≥ 4,3 und < 5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	nein	<b>1 A</b>
	Kompensation eingeschränkt oder Risikofaktoren vorhanden	ja**	<b>1 A</b>
	Hinweise auf anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger <sup>1</sup> )	ja	<b>1 C+</b>
≥ 8 und < 10 g/dl (≥ 5,0 und < 6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger <sup>1</sup> )	ja	<b>2 C</b>
≥ 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l)		nein***	<b>1 A</b>
Beachte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O<sub>2</sub>-Angebots.</li> <li>• Bei Hypovolämie oder Hypervolämie geben die Hb-Konzentration und der Hämatokrit den Erythrozytengehalt nicht korrekt wieder.</li> <li>• Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen.</li> </ul>			

<sup>1</sup> [siehe Tabelle 1.5.1.2.1](#)

\* Der Hb-Wert von 7 g/dl (4,3 mmol/l) war bei Patienten mit stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen einschließlich kritisch kranker Intensivpatienten als Grenzwert zur Transfusionsindikation höheren Hb-Werten gleichwertig. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen, Normovolämie, fehlenden patienteneigenen Risikofaktoren und gegebener Überwachungsmöglichkeit ist auch eine Hb-Konzentration unter 7 g/dl allein nicht immer ein suffizientes Transfusionskriterium [17]. Bei adäquater Kompensation können individuell niedrigere Hb-Werte, beispielsweise infolge peripartaler Blutung, ohne Transfusion toleriert werden [28, 78, 79].

\*\* Die Empfehlung trifft insbesondere auf ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten, kardiochirurgische Patienten sowie Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen zu [18].

\*\*\* Im begründeten Einzelfall kann eine Transfusion auch bei höheren Hb-Werten indiziert sein.

Bei massiver Blutung sowie im hämorrhagischen Schock ist die rechtzeitige Transfusion von Erythrozyten lebenserhaltend. In diesen Situationen erfolgt die Entscheidung zur Erythrozytentransfusion auf der Basis von hämodynamischen und metabolischen Parametern, Symptomen der Anämie sowie unter Berücksichtigung des stattgehabten und noch zu erwartenden Blutverlustes. Als Zielbereich für die Transfusion von EK werden Hb-Werte von 7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l) empfohlen [80–82]. Bei massivem Blutverlust und nicht gestillter Blutung, z. B. beim polytraumatisierten Patienten und bei schweren peripartalen Blutungen, ist es in der Akutphase sinnvoll, neben EK auch Therapeutisches Plasma, Gerinnungsprodukte und Thrombozyten nach einem festen Schema zu geben. Für die Gabe von therapeutischem Plasma und EK wird in diesen Situationen ein Verhältnis von mindestens 1:2 empfohlen. Die Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten sollte abhängig von der lokalen Infrastruktur rechtzeitig eingeplant werden, da die Gabe von Thrombozyten im Verlauf von Massivtransfusionen notwendig werden kann [82–84] ([Details siehe Kapitel 2](#)). Es sollte auch frühzeitig mit der Gabe von Thrombozytenkonzentraten begonnen werden [82–84] ([Details siehe Kapitel 2](#)).

Als Zielbereich für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sollen bei Patienten mit Massivblutungen Hb-Werte von 7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l) erreicht werden.
--

<b>1 C+</b>
-------------

### 1.5.1.3 Chronische Anämien

Bei chronischer Anämie, z. B. bei Niereninsuffizienz, Tumoranämie, Erkrankungen der Hämatopoese, kommt es zu langfristigen Adaptationsvorgängen, die unter Normalbedingungen die Gewebeoxygenierung sichern (z. B. Anstieg des erythrozytären 2,3-DPG und Rechtsverschiebung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve, Zunahme der linksventrikulären Volumina sowie des Herzzeitvolumens (HZV), Myokardhypertrophie). Dennoch kann eine chronische Anämie den klinischen Verlauf einer Erkrankung verschlechtern, z. B. bei einer Herzinsuffizienz [58–60, 85, 86]. Daher kann das Anheben des Hb, z. B. durch geeignete kausale Therapiemaßnahmen, die objektive Belastbarkeit und das subjektive Wohlbefinden betroffener Patienten mit chronischer Anämie verbessern sowie die Rate an stationären Behandlungen reduzieren [58, 59, 87–89].

Die Indikation zur Erythrozytentransfusion ergibt sich aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes und wird nicht allein anhand von Laborwerten (Hb, Hk, Erythrozytenzahl) gestellt. Die durch die Grunderkrankung, die Pathophysiologie der Anämie, die individuelle Anämietoleranz sowie die Begleiterkrankungen bedingte Heterogenität der Patientengruppe mit chronischer Anämie ist zu berücksichtigen. Eine Anämie-bedingte Einschränkung der täglichen Aktivitäten und der Lebensqualität (Fatigue-Symptomatik) ist bei der Indikationsstellung zur Transfusion zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit chronischer Anämie und Hb-Wert unter 8 bis 7 g/dl (unter 5,0 bis 4,3 mmol/l) sollte die Indikation für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten primär anhand der individuellen klinischen Symptomatik gestellt werden.	1 C
--	-----

Ein systematischer Review von Studien bei erwachsenen Patienten in palliativen Therapiesituationen, welche überwiegend Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen einschlossen, zeigte eine Symptomverminderung und eine Verbesserung der Lebensqualität nach Erythrozytentransfusion [90].

Die Hb-Konzentration vor Erythrozytentransfusion korreliert mit der körperlichen Leistungsfähigkeit (Performance Status) und der Fatigue-Symptomatik [91], u. a. quantifiziert durch das „*Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia*“, FACT-An [91]. Niedrige Lebensqualitäts-Scores vor Erythrozytentransfusion korrelieren mit einem besseren „*Patient-reported Outcome*“ nach Erythrozytentransfusion [91].

Weitere Therapiemöglichkeiten der chronischen Anämie müssen in Abhängigkeit von dem zugrundeliegenden Pathomechanismus in Betracht gezogen werden.

Studien bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Anämien bei Chemotherapie/Radiotherapie, mit und ohne Stammzelltransplantation, welche eine restriktive Transfusionsindikation (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 7,0 bis 9,0 g/dl [4,3 bis 5,6 mmol/l]) und eine liberale Transfusionsindikation (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 8,0 bis 12,0 g/dl [5 bis 7,5 mmol/l]) verglichen, zeigten keine oder nur geringe Unterschiede der Tag-100-Letalität, der Blutungskomplikationen, des Anteils der Patienten mit Erythrozytentransfusionsbedarf und der Dauer eines Krankenhausaufenthaltes [92]. Eine Metaanalyse, welche auch Studien bei Patienten mit soliden Tumoren einschloss, zeigte bei restriktiver Transfusionsindikation ebenfalls keine erhöhte Letalität oder Morbidität [93].

Studien bei Patienten nach autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit Vergleich eines restriktiven Transfusionstrigger (Hb-Konzentration < 7 g/dl [< 4,3 mmol/l] oder < 9 g/dl [< 5,6 mmol/l]) gegenüber einem liberalen Transfusionstrigger zeigten keinen Unterschied der Letalität und der sekundären Endpunkte sowie der Lebensqualität [94, 95]. Eine Studie wurde wegen einer hohen Rate von sinusoidalem Obstruktionsyndrom bei Patienten mit liberalem Transfusionstrigger (< 12 g/dl [< 7,5 mmol/l]) vorzeitig beendet [96].

Eine Metaanalyse von Studien bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Neoplasien mit einem hohen Anteil an Patienten mit akuter Leukämie, welche restriktive (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 7,0 bis 8,8 g/dl [4,3 bis 5,5 mmol/l]) mit liberaler Transfusionsindikation (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 9,0 bis 12,0 g/dl [5,6 bis 7,5 mmol/l]) verglichen, zeigte eine Reduktion des Erythrozytentransfusionsbedarfes in der restriktiven Gruppe, aber keinen Unterschied in der Gesamtletalität, des Thrombozytentransfusionsbedarfes, der Blutungskomplikationen oder sonstiger Komplikationen [97]. Aussagekräftige Studien zur Auswirkung der Transfusionsindikation auf die Lebensqualität fehlen in dieser Patientengruppe [97].

Bei Patienten mit einer Anämie im Rahmen einer malignen Erkrankung, welche eine intensive Chemotherapie oder eine Radiotherapie erhalten, und bei Patienten nach autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation sollte die Indikation zur Erythrozytentransfusion bei einem Hb-Wert unter 7 bis 8 g/dl (unter 4,3 bis 5,0 mmol/l) gestellt werden.

1 C

Patienten mit primärer Knochenmarkinsuffizienz (myelodysplastisches Syndrom, aplastische Anämie, kongenitale Knochenmarkversagenssyndrome) und alleiniger supportiver Versorgung sollten restriktiv transfundiert werden [98, 99]. Ein Cochrane-Review erbrachte keine ausreichende Evidenz, um bei dieser Patientengruppe eine spezifische Empfehlung für einen Transfusionstrigger zu formulieren [100]. Aspekte der Lebensqualität spielen bei diesen Patienten wegen der oft sehr lange bestehenden Anämie eine besondere Rolle [98, 99]. Die Besserung der durch die Anämie bedingten Symptomatik wurde in einzelnen Studien als Indikation für die Erythrozytentransfusion angesehen [99, 101, 102].

Die Transfusionsindikation bei Patienten mit Sichelzellkrankheit (*Sickle cell disease*, SCD) wurde in zahlreichen Studien und mehreren Cochrane Reviews untersucht [103–108]. Bei Kindern mit erhöhtem Schlaganfallrisiko bei SCD kann eine regelmäßige, langfristige Erythrozytensubstitution das Risiko reduzieren [104] und auch die Inzidenz von stillen zerebralen Infarkten vermindern [108]. Weiterhin reduzieren Erythrozytentransfusionen SCD-bedingte Komplikationen (Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom) [104] und maternale SCD-bedingte Komplikationen bei Schwangeren [107]. Es gibt unzureichende Evidenz, ob im Falle operativer Eingriffe bei SCD-Patienten eine zurückhaltende Transfusionsindikation zur Vermeidung von SCD-bedingter Komplikationen (vasookklusive Krisen, akutes Thoraxsyndrom) ebenso effektiv ist wie eine intensive Transfusionstherapie zur Reduktion des HbS-Anteils [106]. Insbesondere bei akuten vasookklusiven Ereignissen (akuter Schlaganfall, akutes Thoraxsyndrom) ist eine Austauschtransfusion mittels Apherese als Alternative zur alleinigen Gabe von Erythrozytenkonzentraten in Betracht zu ziehen. Bei nicht-akuten Ereignissen sind Austauschtransfusionen in der Schlaganfall-Prophylaxe, bei Schwangerschaft, häufigen vasookklusiven Krisen und im präoperativen Management zu empfehlen [109, 110].

Bei Patienten mit Sichelzellkrankheit und erhöhtem Schlaganfallrisiko wird eine regelmäßige, langfristige Erythrozytentransfusion zur Primär- und Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls und zur Reduktion des Risikos von stillen zerebralen Infarkten empfohlen.

1 C

Bei Thalassämie dient die Transfusion neben der Behandlung subjektiver Anämiesymptome auch der Suppression ineffektiver Erythropoese, der Abschwächung extramedullärer Hämatopoese und der Verringerung von Komplikationen. Ein regelmäßiges Transfusionsprogramm soll bei Hb-Konzentrationen < 7 g/dl (< 4,3 mmol/l) begonnen werden [111–113]. Im weiteren Verlauf wird als Zielwert für die Hb-Konzentration vor Erythrozytentransfusion 9 bis 10 g/dl (5,6 bis 6,2 mmol/l) empfohlen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz 10 bis 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) [111, 113]. Die Hb-Konzentration nach Transfusion soll jedoch nicht über 14 g/dl (8,7 mmol/l) liegen [111, 113].

Der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*, ESA) zur Behandlung einer Anämie bei Tumorpatienten kann die Hb-Konzentration und die Lebensqualität steigern und den Transfusionsbedarf reduzieren, erhöhte allerdings



in einigen Studien auch das Risiko thromboembolischer Ereignisse [114]. In Studien bei onkologischen Patienten wurde ein schlechteres Gesamtüberleben und ein erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression oder ein Rezidiv bei Patienten während ESA-Behandlung beobachtet [115]. Entsprechend wird empfohlen, den Einsatz von ESA bei Tumorpatienten auf Chemotherapie-induzierte Anämien bei den Patienten zu beschränken, deren Hb-Konzentration unter 10 g/dl (6,2 mmol/l) liegt und welche nicht mit kurativer Zielsetzung behandelt werden [115]. ESA sollten bei Patienten mit Chemotherapie-assoziiertes Anämie, welche in kurativer Intention behandelt werden, nicht eingesetzt werden [115]. Abgesehen von bestimmten Subgruppen mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) (*low-risk* MDS mit einem Erythropoetin-Spiegel  $\leq 500$  IU/l) wird auch bei den meisten Patienten mit Anämie, die nicht durch Chemotherapie bedingt ist, der Einsatz von ESA nicht empfohlen [115].

Für die Behandlung von Patienten mit nicht immunologisch bedingten, hämolytischen Anämien gelten dieselben Grundsätze wie bei Anämien infolge von Bildungsstörungen.

Bei der Substitutionsbehandlung von Patienten mit autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA) vom Wärmetyp sind einige Besonderheiten zu beachten. Die oft auffällige serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) infolge freier anti-erythrozytärer Autoantikörper im Serum der Patienten darf nicht dazu führen, dass ihnen wegen dieser serologischen Inkompatibilität eine lebensnotwendige Transfusion vorenthalten wird. Bei lebensbedrohlichen hämolytischen Krisen mit sehr tiefen Hb-Konzentrationen kann die Gabe von EK unter entsprechender medikamentöser Therapie lebensrettend sein [116]. Begleitende Alloantikörper, deren Diagnostik häufig zeitaufwendig ist, müssen berücksichtigt werden.

Kommt es bei Patienten mit chronischer Anämie zu akuten Blutverlusten, so werden dieselben Kompensationsmechanismen wirksam wie bei Patienten ohne chronische Anämie. Eine vorbestehende chronische Anämie impliziert also nicht die bessere Toleranz noch niedrigerer Hb-Konzentrationen. Patienten mit chronischer Anämie müssen daher bei einem zusätzlichen akuten Abfall der Hb-Konzentration nach denselben Grundsätzen behandelt werden wie Patienten ohne vorbestehende chronische Anämie.

Kardiovaskuläre Risikopatienten mit chronischer Anämie, insbesondere solche mit schwerer Herzinsuffizienz, scheinen hinsichtlich Überleben, physischer Belastungsfähigkeit und Lebensqualität von höheren Hb-Konzentrationen zu profitieren [58–60].

#### 1.5.1.4 Besonderheiten der Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter

Neben Kindern mit malignen oder genetisch bedingten hämatologischen Erkrankungen werden Transfusionen von EK im Kindesalter hauptsächlich bei Frühgeborenen eingesetzt. Bei dieser Patientengruppe wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten die Transfusionsgrenzen empirisch immer weiter gesenkt. Die wenigen randomisierten klinischen Studien, die bei Frühgeborenen liberale und restriktive Transfusionskriterien verglichen, zeigten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich neurologischer Komplikationen und intellektueller Entwicklung [117–120]. Metaanalysen ergaben jedoch keine signifikante Erhöhung von Letalität und Morbidität bei restriktivem Vorgehen [121, 122].

Bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen sollen diagnostische Blutentnahmen so gering wie möglich gehalten werden, da der hierdurch verursachte Blutverlust die häufigste Ursache für eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in diesem Alter ist [123].
---

1 C+
------



Bei Frühgeborenen verringert eine autologe Plazentabluttransfusion bei der Geburt die Häufigkeit an späteren Transfusionen von EK (siehe Kapitel 9).

Zur Festlegung von Indikationen und zur Ermittlung einer optimalen Dosierung der EK existieren nur wenige Übersichtsarbeiten und Leitlinien [124–126].

Bei Früh- und Reifgeborenen sollen zur Akuttherapie eines Volumenmangels durch Blutverlust Erythrozytenkonzentrate gegeben werden.	<b>1 C+</b>
--	-------------

Ansonsten sind die Dauer und die Schwere der Anämie, die Vorgeschichte, das postmenstruelle und das postnatale Alter sowie der klinische Zustand bei der Indikation zur Gabe von EK zu berücksichtigen [124–127].

**Tab. 1.5.1.4.1: Indikationen zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei Früh- und Neugeborenen (modifiziert nach [124])**

Bei Früh- und Neugeborenen sollten Erythrozytenkonzentrate unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien transfundiert werden:			<b>2 A</b>
Alter (Stunden h, Tage d)	Transfusionstrigger		
	Invasiv beatmet	O <sub>2</sub> -Therapie/nicht-invasive Beatmung	Raumluft
0 - 24 h	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)
1 - 7 d	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)
8 - 14 d	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 9,5 g/dl (5,9 mmol/l)	< 7,5 g/dl (4,7 mmol/l)
> 14 d	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 8,5 g/dl (5,3 mmol/l)	< 7,5 g/dl (4,7 mmol/l)

Dies ist ein Beispiel von verschiedenen, für Frühgeborene < 32 Schwangerschaftswochen vorgeschlagenen Transfusionskriterien. Diese Kriterien können wahrscheinlich auch für reifere Neugeborene verwendet werden.

Bei Frühgeborenen reduziert eine in der ersten Woche nach der Geburt begonnene Erythropoetin-Behandlung in Kombination mit enteraler Eisensubstitution [128] die Zahl und das Volumen an Transfusionen von EK und hat möglicherweise einen neuroprotektiven Effekt [129].

Bei Kindern jenseits der Neonatalperiode und akutem Blutverlust kann bei normalen Herz-Kreislauf-Funktionen ein Abfall des Hk bis auf 20 % bzw. der Hb-Konzentration bis auf 7 bis 6 g/dl (4,3 bis 3,7 mmol/l) durch Volumensubstitution kompensiert werden. Bei Kindern dieser Altersgruppe mit instabilem Kreislauf liegt der Grenzwert der Transfusionsbedürftigkeit bei einem Hk von 30 %. Bei chronischer Anämie können asymptotische Kinder jenseits der Neonatalperiode Hämoglobinwerte von 8 bis 7 g/dl (5,0 bis 4,3 mmol/l, Hk 24 bis 21%) tolerieren und müssen nicht behandelt werden.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei verschiedenen klinischen Zuständen und Diagnosen im Kindesalter jenseits der Neonatalperiode ein restriktives Transfusionsregime mit einem Hb-Grenzwert von 7,0 bis 8,0 g/dl (4,3 bis 5 mmol/l, Hk 21 bis 24 %) gegenüber einem liberalen Vorgehen keine negativen Auswirkungen auf den klinischen Verlauf zu verzeichnen waren [48, 124, 130–133].

Diese Grenzwerte gelten nicht für Frühgeborene und Kinder mit Hypoxämie, instabilen Kreislaufverhältnissen, akutem Blutverlust und zyanotischen Herzvitien [134].

Die wenigen randomisierten Studien bei Kindern nach der Neonatalperiode zeigten hinsichtlich der Indikation zur Gabe von EK ähnliche Hb-Werte wie die Studien bei Erwachsenen. Deshalb gelten für Kinder nach der Neonatalperiode die in den jeweiligen Krankheitsentitäten dargestellten Empfehlungen.

### **1.5.1.5 Besonderheiten der Dosierung von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter**

Das übliche Transfusionsvolumen bei Kindern, speziell Früh- und Neugeborenen, liegt bei 15 bis 20 ml/kg KG [124]. Höhere Dosierungen sind beim hypovolämischen Schock, Austauschtransfusionen und Operationen mit kardiopulmonalem Bypass erforderlich. Die Gabe von 3 ml EK/kg KG erhöht die Hb-Konzentration um ca. 1 g/dl (0,62 mmol/l).

## **1.5.2 Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate**

### **1.5.2.1 Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat**

Die Übertragung vermehrungsfähiger, immunkompetenter Lymphozyten mit Blutprodukten kann bei immunkompromittierten Patienten zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) führen ([siehe Kapitel 10](#)). Bei kompatibler HLA-Konstellation, vor allem bei Blutsverwandten, kann in seltenen Fällen eine GvHR auch ohne Immunsuppression auftreten. Zellhaltige Blutprodukte, die an solche Patienten verabreicht werden, müssen deshalb mit 30 Gy bestrahlt werden, um eine GvHR zuverlässig zu verhindern ([siehe Abschnitt 10.4](#)).

### **1.5.2.2 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat**

Gewaschene EK sind nur bei Patienten indiziert, bei denen seltene transfusionsrelevante Antikörper gegen IgA oder andere Plasmaproteine nachgewiesen oder wiederholt schwere, nicht geklärte, nicht hämolytische Transfusionsreaktionen beobachtet wurden.

### **1.5.2.3 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat**

Kryokonservierte EK sollten wegen der beschränkten Verfügbarkeit und des großen logistischen Aufwands lediglich für Patienten mit komplexen Antikörpermischungen oder mit Antikörpern gegen hochfrequente Blutgruppenmerkmale, die anders nicht versorgt werden können, verwendet werden.

## **1.5.3 Auswahl von Erythrozytenkonzentraten**

Eine Voraussetzung für eine risikoarme Übertragung von EK ist deren Auswahl unter Berücksichtigung der blutgruppenserologischen Befunde. Patienten, bei denen vor Transfusion ein klinisch relevanter Antikörper, z. B. Anti-D, Anti-Kell, nachgewiesen wurde, dürfen nur mit EK versorgt werden, deren Erythrozyten das korrespondierende Antigen nicht tragen. Dies auch dann, wenn der Antikörpertiter im weiteren Verlauf abfällt und eventuell zum Zeitpunkt der Transfusion nicht mehr nachzuweisen ist. Mädchen sowie gebärfähige Frauen sollten keine EK erhalten, die zu einer Immunisierung gegen wichtige Antigene des Rhesus (Rh)-Systems (Rh-Formel) oder den Kell-Faktor führen können. Gegebenenfalls müssen weitere Blutgruppenmerkmale und Antikörper bestimmt werden.

EK werden AB0-gleich transfundiert. In medizinisch begründeten Ausnahmefällen können auch AB0-ungleiche, sogenannte majorkompatible Präparate transfundiert werden ([siehe Tabelle 1.5.3](#)). Die Ausnahmen sind zu dokumentieren.

**Tab. 1.5.3: AB0-kompatible Erythrozytentransfusion**

Patient/Blutgruppe	Kompatible Erythrozytenkonzentrat
A	A oder 0
B	B oder 0
AB	AB, A, B oder 0
0	0

Wegen des Mangels an RhD-negativem Blut lässt sich die Übertragung von RhD-positiven Erythrozytenpräparaten an RhD-negative, nicht immunisierte Patienten nicht immer vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die Transfusion lebenswichtig ist und RhD-negative Erythrozytenpräparate nicht zeitgerecht beschafft werden können, z. B. bei Notfall- und Massivtransfusionen. RhD-negative Erythrozyten können RhD-positiven Empfängern übertragen werden, wenn keine Unverträglichkeit infolge von Antikörpern im Rh-System besteht.

Bei RhD-negativen Mädchen sowie RhD-negativen gebärfähigen Frauen ist die Transfusion von RhD-positiven EK, mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen, unbedingt zu vermeiden. Die Dringlichkeit der Indikation, für die der transfundierende Arzt die Verantwortung trägt, ist zu dokumentieren.

Bei einer Transfusion von RhD-positiven Präparaten auf RhD-negative Patienten hat der weiterbehandelnde Arzt eine serologische Untersuchung 2 bis 4 Monate nach Transfusion zur Feststellung eventuell gebildeter Antikörper zu veranlassen. Bei Nachweis entsprechender Antikörper hat eine Aufklärung und Beratung der Betroffenen sowie Eintragung in einen Notfallpass zu erfolgen [2, 135].

Wird einer RhD-negativen Patientin im gebärfähigen Alter RhD-positives Blut transfundiert, kann nach Rücksprache mit einem transfusionsmedizinischen Institut gegebenenfalls eine Immunisierung gegen das D-Antigen nach einer Transfusion mit RhD-positiven Erythrozyten durch die Gabe von Anti-D Immunglobulin (kumulative Dosis bis zu 20 µg/ml Erythrozytenkonzentrat in multiplen Einzeldosen i. v.) verhindert werden.

Zur Vermeidung einer Alloimmunisierung wird empfohlen, Patienten mit Sichelzellerkrankheit und Thalassämie-Syndromen bei chronischem Transfusionsbedarf über AB0- und RhD-Kompatibilität hinaus auch primär mit EK, welche zumindest in den Antigenen C/c, E/e und K kompatibel sind, zu versorgen [110, 135–137].

Für die Transfusion nach AB0-inkompatibler hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind für die Blutgruppenauswahl spezielle Empfehlungen in Abhängigkeit von der AB0-Blutgruppe des Stammzellspenders/-empfängers und dem *Engraftment* zu beachten [138].

#### 1.5.4 Art der Anwendung

Die Einleitung der Transfusion erfolgt nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten durch den zuständigen Arzt [2].

Unmittelbar vor der Transfusion ist vom transfundierenden Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht der AB0-Identitätstest (Bedside-Test) direkt beim Empfänger vorzunehmen und das Ergebnis schriftlich zu dokumentieren [2, 135]. Auf den AB0-Identitätstest (Bedside-Test) kann bei Früh- und Neugeborenen verzichtet werden, sofern ausschließlich Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 transfundiert werden [2].

Während und nach der Transfusion ist für eine geeignete Überwachung des Patienten zu sorgen. Nach der Transfusion ist das Behältnis mit dem Restblut steril zu verschließen, z. B. durch Abklemmen, und 24 Stunden bei +1 °C bis +10 °C aufzubewahren [2].

Die Transfusion erfolgt in der Regel über periphere Venen, möglichst über einen eigenen venösen Zugang. Hierfür ist ein Transfusionssystem mit Standardfilter zu verwenden [2].

Die Transfusionsgeschwindigkeit muss dem klinischen Zustand des Patienten angepasst werden. Eine Hypervolämie durch zu rasche Gabe mehrerer EK ist zu vermeiden. Bei kreislaufstabilen Patienten mit einer hochgradigen Anämie richtet sich die Infusionsgeschwindigkeit nach der kardialen Kompensationsfähigkeit und der Ischämiesymptomatik.

Eine Erwärmung gekühlter EK ist in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen sind Massivtransfusionen mit Zufuhr von mehr als 50 ml EK pro Minute, bereits vor der Transfusion unterkühlte Patienten, Patienten mit einer chronischen Kälteagglutininkrankheit und hochtitrigen Kälteantikörpern, Patienten, die auf den Kältereiz durch gekühltes Blut mit einem Vasospasmus reagieren sowie Transfusionen und Austauschtransfusionen bei Neugeborenen. Zur Bluterwärmung dürfen nur für diesen Zweck zugelassene Geräte eingesetzt werden, deren Funktionsfähigkeit regelmäßig zu überprüfen und zu dokumentieren ist [2].

Eröffnete („angestochene“) Blutkomponenten sind innerhalb von 6 Stunden zu transfundieren. Die Entnahme von Blutproben aus verschlossenen Blutbeuteln zu Untersuchungszwecken ist nicht erlaubt.

Blutprodukten dürfen vom Anwender keine Medikamente bzw. Infusionslösungen beigefügt werden. Für Einzelheiten zur Art der Anwendung wird auf die Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer verwiesen [2].

#### 1.5.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt.

##### **Hinweis:**

Bei potenziellen Empfängern eines Knochenmark-/Stammzelltransplantats ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten des Transplantatspenders und Blutsverwandten des Spenders vor der Transplantation unbedingt zu vermeiden.

#### 1.6 Unerwünschte Wirkungen

[siehe Kapitel 10](#)

## 1.7 Dokumentation

Für EK (als Blutprodukt i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG. Einzelheiten zur Dokumentation siehe Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [2].

## 1.8 Literatur

1. Paul-Ehrlich-Institut: Bekanntmachung über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion (vom 18. August 2000). Bundesanzeiger 2000(174): 18396.
2. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
3. Wiesen AR: Equilibration of Hemoglobin Concentration after Transfusion in Medical Inpatients Not Actively Bleeding. *Ann Intern Med* 1994; 121(4): 278–80.
4. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, et al.: Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(43): 17063–8.
5. Högman CF, Meryman HT: Storage parameters affecting red blood cell survival and function after transfusion. *Transfus Med Rev* 1999; 13(4): 275–96.
6. Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G: Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion* 1999; 39(3): 277–81.
7. Yoshida T, Prudent M, D'alessandro A: Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus* 2019; 17(1): 27–52.
8. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al.: Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* 2006; 104(5): 911–20.
9. Shah A, Brunskill SJ, Desborough M JR, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ: Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD010801.
10. Rygård SL, Jonsson AB, Madsen MB, et al.: Effects of shorter versus longer storage time of transfused red blood cells in adult ICU patients: a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44(2): 204–17.
11. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al.: Effect of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1937–45.
12. Cook RJ, Heddle NM, Lee K-A, et al.: Red blood cell storage and in-hospital mortality: a secondary analysis of the INFORM randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(11): e544-e552.
13. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, et al.: Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015; 372(15): 1410–8.
14. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, et al.: Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372(15): 1419–29.
15. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al.: Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012; 308(14): 1443–51.
16. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al.: Effect of Transfusion of Red Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(23): 2514–23.
17. Spinella PC, Tucci M, Fergusson DA, et al.: Effect of Fresh vs Standard-issue Red Blood Cell Transfusions on Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(22): 2179–90.

18. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al.: Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016a; 316(19): 2025–35.
19. Madjdpour, C., Marcucci, C., Tissot, J.D., & Spahn, D.R.: Perioperative blood transfusions. Value, risks, and guidelines. *Anaesthesist* 2005: 67–80.
20. Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot P-G: Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin* 2004; 20(2): 269–79.
21. Vallet B, Adamczyk S, Barreau O, Lebuffe G: Physiologic transfusion triggers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21(2): 173–81.
22. Vallet B, Robin E, Lebuffe G: Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care* 2010; 14(2): 213.
23. Zeroual N, Samarani G, Gallais J, et al.: ScvO<sub>2</sub> changes after red-blood-cell transfusion for anaemia in cardiothoracic and vascular ICU patients: an observational study. *Vox Sang* 2018; 113(2): 136–42.
24. Welte M ZK: Der individualisierte Transfusionstrigger. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2018; 59(3): 132–44.
25. Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al.: Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev* 2017; 31(1): 62–71.
26. Mueller MM, van Remoortel H, Meybohm P, et al.: Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; 321(10): 983–97.
27. Deutsche Gesellschaft für Anaesthesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S3 Leitlinie Präoperative Anämie: Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie. AWMF Registernummer 001-0024. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-024l\\_S3\\_Praeoperative-Anaemie\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-024l_S3_Praeoperative-Anaemie_2018-04.pdf) (last accessed on 13 August 2019).
28. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al.: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016b; 10: CD002042.
29. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, et al.: Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018; 200: 96–101.
30. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al.: Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O<sub>2</sub> x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology* 2000; 92(2): 407–13.
31. Walsh TS, Saleh E-E-D: Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth* 2006; 97(3): 278–91.
32. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al.: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279(3): 217–21.
33. Mathru M, Solanki DR, Woodson LC, et al.: Splanchnic oxygen consumption is impaired during severe acute normovolemic anemia in anesthetized humans. *Anesthesiology* 2006; 105(1): 37–44.
34. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, et al.: Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000; 93(4): 1004–10.
35. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al.: Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000; 92(6): 1646–52.
36. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB: Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 2000; 40(4): 457–60.
37. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, et al.: Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002; 96(4): 871–7.
38. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert P, Henry D: Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; 16(3): 187–99.



39. van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ: Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992; 75(5): 818–21.
40. Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, Macgregor H, Menzoian JO, Khuri SF: Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion* 2006; 46(3): 365–71.
41. Carson JL, Carless PA, Hebert PC: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(4): CD002042.
42. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF: Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet* 2013; 381(9880): 1845–54.
43. Alexander J, Cifu AS: Transfusion of Red Blood Cells. *JAMA* 2016; 316(19): 2038–9.
44. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al.: Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013; 160(4): 445–64.
45. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, et al.: Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 2015; 115(4): 511–9.
46. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 409–17.
47. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al.: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1381–91.
48. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al.: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356(16): 1609–19.
49. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
50. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, et al.: Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(4): CD009699.
51. Mitchell MD, Betesh JS, Ahn J, Hume EL, Mehta S, Umscheid CA: Transfusion Thresholds for Major Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Arthroplasty* 2017; 32(12): 3815–21.
52. Müller S, Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Pavel J, Keller-Stanislawski B, Funk MB: Mortality, Morbidity and Related Outcomes Following Perioperative Blood Transfusion in Patients with Major Orthopaedic Surgery: A Systematic Review. *Transfus Med Hemother* 2018; 45(5): 355–67.
53. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al.: Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i1351.
54. Gu W-J, Gu X-P, Wu X-D, et al.: Restrictive Versus Liberal Strategy for Red Blood-Cell Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis in Orthopaedic Patients. *J Bone Joint Surg Am* 2018; 100(8): 686–95.
55. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL: Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2017; 4(10): e465-e474.
56. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al.: Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 165(6): 964-971.e1.
57. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al.: Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011; 108(8): 1108–11.

58. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW: Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107(2): 223–5.
59. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J: Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(11): 1780–6.
60. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al.: The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1): 141–6.
61. Blandfort S, Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM: Blood transfusion strategy and risk of postoperative delirium in nursing homes residents with hip fracture. A post hoc analysis based on the TRIFE randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29(3): 459–66.
62. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al.: Restrictive versus liberal red blood cell transfusion for cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47(2): 179–85.
63. Patel NN, Avlonitis VS, Jones HE, Reeves BC, Sterne JAC, Murphy GJ: Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2(12): e543-53.
64. Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, et al.: Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(14): 1559–67.
65. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al.: Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 997–1008.
66. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al.: Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2133–44.
67. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al.: Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2018; 379(13): 1224–33.
68. Patel NN, Murphy GJ: Evidence-Based Red Blood Cell Transfusion Practices in Cardiac Surgery. *Transfus Med Rev* 2017; 31(4): 230–5.
69. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al.: Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015; 386(9989): 137–44.
70. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al.: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368(1): 11–21.
71. Mak LY, Lau CW, Hui YT, et al.: Joint recommendations on management of anaemia in patients with gastrointestinal bleeding in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2018; 24(4): 416–22.
72. Odutayo A, Desborough MJR, Trivella M, et al.: Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(5): 354–60.
73. Ayling OGS, Ibrahim GM, Alotaibi NM, Gooderham PA, Macdonald RL: Anemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is Associated With Poor Outcome and Death. *Stroke* 2018; 49(8): 1859–65.
74. English SW, Chassé M, Turgeon AF, et al.: Anemia prevalence and incidence and red blood cell transfusion practices in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter cohort study. *Crit Care* 2018; 22(1): 169.
75. Boutin A, Chassé M, Shemilt M, et al.: Red Blood Cell Transfusion in Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev* 2016; 30(1): 15–24.

76. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, et al.: Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care* 2006; 5(1): 4–9.
77. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal J-M, et al.: Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(1): 36–47.
78. Prick BW, Jansen AJG, Steegers EAP, et al.: Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial. *BJOG* 2014; 121(8): 1005–14.
79. National Blood Authority Australia (NBA): Patient Blood Management Guidelines: Module 5 - Obstetrics and Maternity. Canberra 2015.
80. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–95.
81. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23(1): 98.
82. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzen-Behandlung. AWMF Registernummer 012 - 019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html> (last accessed on 13 August 2019).
83. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma. *JAMA* 2015; 313(5): 471.
84. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, et al.: Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv* 2018; 2(14): 1696–704.
85. Jansen AJG, Essink-Bot M-L, Beckers EAM, Hop WCJ, Schipperus MR, van Rhenen DJ: Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 121(2): 270–4.
86. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL: Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003; 43(12): 1717–22.
87. Demetri GD: Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84 Suppl 1: 31–7.
88. Rossi EC: Red cell transfusion therapy in chronic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8(6): 1045–52.
89. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al.: The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1775–80.
90. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al.: Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion* 2018; 58(1): 233–41.
91. Yakymenko D, Frandsen KB, Christensen IJ, et al.: Randomised feasibility study of a more liberal haemoglobin trigger for red blood cell transfusion compared to standard practice in anaemic cancer patients treated with chemotherapy. *Transfus Med* 2018; 28(3): 208–15.
92. Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF: Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev* 2017c; 1: CD011305.

93. Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, et al.: How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat Rev* 2016; 46: 1–8.
94. Tay J, Allan DS, Chatelain E, et al.: Transfusion of Red Cells in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (TRIST Study): A Randomized Controlled Trial Evaluating 2 Red Cell Transfusion Thresholds. *Blood* 2016; 128(22): 1032.
95. Lightdale JR, Randolph AG, Tran CM, et al.: Impact of a conservative red blood cell transfusion strategy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(5): 813–7.
96. Robitaille N, Lacroix J, Alexandrov L, et al.: Excess of veno-occlusive disease in a randomized clinical trial on a higher trigger for red blood cell transfusion after bone marrow transplantation: a canadian blood and marrow transplant group trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(3): 468–73.
97. Hoeks MPA, Kranenburg FJ, Middelburg RA, van Kraaij MGJ, Zwaginga J-J: Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2017; 178(1): 137–51.
98. Höchsmann B, Moicean A, Risitano A, Ljungman P, Schrezenmeier H: Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(2): 168–73.
99. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al.: Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(1): 60–87.
100. Gu Y, Estcourt LJ, Doree C, Hopewell S, Vyas P: Comparison of a restrictive versus liberal red cell transfusion policy for patients with myelodysplasia, aplastic anaemia, and other congenital bone marrow failure disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 5(10): S253.
101. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122(17): 2943–64.
102. Killick SB, Carter C, Culligan D, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014; 164(4): 503–25.
103. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Hambleton IR, Cho G: Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016a(5): CD008360.
104. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Wang WC: Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017b; 1: CD003146.
105. Fortin PM, Hopewell S, Estcourt LJ: Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012082.
106. Estcourt LJ, Fortin PM, Trivella M, Hopewell S: Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016b; 4: CD003149.
107. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, et al.: Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2015; 126(21): 2424–35; quiz 2437.
108. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Abboud MR: Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017a; 5: CD012389.
109. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al.: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3): 171–354.

110. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Federführung): S2k Leitlinie Sichelzellerkrankheit. AWMF Registernummer 025/016.  
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html> (last accessed on 28 January 2020).
111. Cappellini, M.D., Cohen, A., Porter, J., Taher, A., & Viprakasit, V.: Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). Internet 2014 (Ed. 3 edition Cyprus: Thalassaemia International Federation).
112. Cario, H., Kohne, E., & et al.: Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie Stand: 2016.
113. Vichinsky E, Levine L et al: Standard of Care Guidelines for Thalassemia.  
<https://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf> (last accessed on 13 August 2019).
114. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al.: Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
115. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al.: Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv* 2019; 3(8): 1197–210.
116. Salama A, Berghöfer H, Mueller-Eckhardt C: Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet* 1992; 340(8834-8835): 1515–7.
117. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al.: Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1685–91.
118. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al.: The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149(3): 301–7.
119. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF: Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychology* 2011; 17(4): 347–67.
120. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al.: Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009; 123(1): 207–13.
121. Whyte R, Kirpalani H: Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11): CD000512.
122. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S: The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 370–85.
123. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nøhr SB, Ebbesen F: Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(2): 125–32.
124. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al.: Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784–828.
125. Luban NLC: Neonatal red blood cell transfusions. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2: 184–8.
126. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS: Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42(11): 1398–413.
127. Murray NA, Roberts IAG: Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(2): F101–7.
128. Mills RJ, Davies MW: Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(3): CD005095.
129. Ohlsson A, Aher SM: Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD004863.

130. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(5): 512–8.
131. Gast-Bakker DH de, Wilde RBP de, Hazekamp MG, et al.: Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; 39(11): 2011–9.
132. Valentine SL, Lightdale JR, Tran CM, et al.: Assessment of hemoglobin threshold for packed RBC transfusion in a medical-surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(2): e89-94.
133. Deutsche Krebsgesellschaft (Federführung): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie. AWMF Registriernummer 032/0540L. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0540Ll\\_S3\\_Supportiv\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0540Ll_S3_Supportiv_2017-05.pdf) (last accessed on 13 August 2019).
134. Wilkinson KL, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Gill R, Murphy MF: Red cell transfusion management for patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2): CD009752.
135. Franchini M, Forni GL, Marano G, et al.: Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review. *Blood Transfus* 2019; 17(1): 4–15.
136. Fasano RM, Meyer EK, Branscomb J, White MS, Gibson RW, Eckman JR: Impact of Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2019; 33(1): 12–23.
137. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al.: Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol* 2017; 176(2): 192–209.
138. Schrezenmeier H, Körper S, Höchsmann B, Weinstock C: Transfusion Support. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds.): *The EBMT handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. [Leiden], [Munich], Cham: EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; Fondation José Carreras, Contre la leucémie; Springer Open 2019; 163–169.